

УДК 543.544.5+544.323.2

ЛІНІЙНІ ЗАЛЕЖНОСТІ ЕНЕРГІЙ СОЛЬВАТАЦІЇ (LSER) ДЛЯ КІЛЬКІСНОЇ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА ПОРІВНЯННЯ МІЦЕЛЯРНИХ ХРОМАТОГРАФІЧНИХ СИСТЕМ

© 2010 О. П. Бойченко, А. Ю. Сидоренко, В. В. Марков, Л. П. Логінова*

Лінійні залежності енергій сольватації (LSER) використано для моделювання утримування ряду бензодіазепінів та β-блокаторів за даними міцелярної рідинної хроматографії. Моделі LSER побудовані для хроматографічних систем з різними 15 рухомими фазами, що містили додецилсульфат натрію (ДСН) з концентрацією від 0.025 М до 0.250 М та 1-пентанол з об'ємною часткою від 0.50 до 3.00 %. Виявлено зміну у властивостях стаціонарної та рухомої фази при збільшенні концентрації ДСН та 1-пентанолу. Міцелярні хроматографічні системи порівняно з двофазною системою 1-октанол-вода.

Ключові слова: Лінійні залежності енергій сольватації, міцелярна рідинна хроматографія, додецилсульфат натрію, 1-пентанол, бензодіазепіни, β-блокатори.

Вступ

Протягом кількох десятиліть розвитку рідинної хроматографії теорія утримування та селективності розділення пройшла шлях від пошуку закономірностей впливу складу рухомої фази та типу нерухомої фази на хроматографічні характеристики до створення моделей, що дозволяють кількісно передбачати можливості розділення сумішей речовин на основі даних про їх певні нехроматографічні властивості [1-3].

Серед великої кількості моделей, створених для опису та кількісної характеристики взаємодій речовина-розчинник, найбільш універсальними виявились лінійні залежності енергій сольватації (linear solvation energy relationships, LSER). Нижче наведено загальноприйняте рівняння LSER, що запропоновано Абрахамом [4]:

$$SP = const + eE + sS + aA + bB + vV \quad (1)$$

де SP – залежна змінна, що характеризує розподіл речовини, наприклад, константа розподілу в двофазній системі, або фактор утримування в хроматографії; E – надлишок молярної рефракції; S – біполярність/поляризованість; A – кислотність донора водневого зв'язку; B – основність акцептора водневого зв'язку; V – об'єм МакГована.

Сьогодні LSER застосовують для дослідження процесів розподілу газ-рідина, рідина-рідина, для характеристики систем газової, міцелярної електрокінетичної, нормально- та обернено-фазової рідинної хроматографії, для класифікації стаціонарних фаз в рідинній хроматографії, капілярних колонок та інших матеріалів [5].

Альтернативою обернено-фазовій хроматографії (ОФ-ВЕРХ), корисною для одночасного розділення речовин різного зарядного типу та гідрофобності, виявилась міцелярна рідинна хроматографія (МРХ), в якій в якості рухомої фази використовують міцелярні розчини поверхнево-активних речовин (ПАР) з невеликими добавками органічних розчинників [6-8]. На відміну від ОФ-ВЕРХ, в МРХ в процесі розділення аналіт розподіляється не лише між динамічно модифікованою стаціонарною фазою та рухомою фазою, але й солубілізується ліофільними нанорозмірними агрегатами ПАР у рухомій фазі [9]. Це, з одного боку, створює додаткові можливості розділень в МРХ, а з іншого — ускладнює дослідження процесів розділення [8]. Інша обставина, що стимулює дослідження МРХ систем — наявність кореляцій між характеристиками утримування в МРХ та біологічною активністю речовин [10-21].

Відомо кілька робіт з використання LSER для характеристики МРХ систем [22-27]. Однак систематичного дослідження зміни властивостей МРХ систем зі зміною складу рухомої фази, наскільки нам відомо, проведено не було.

В цій роботі модель LSER застосовано до даних з утримування ряду похідних β-блокаторів та бензодіазепінів в умовах МРХ, отриманих для 15 міцелярних рухомих фаз, що містили доде-

* Робота була частково представлена Сидоренко А.Ю. на II етапі Всеукраїнського конкурсу студентських наукових робіт.

цисульфат натрію (ДСН) та 1-пентанол і стаціонарної фази C18 [23]. Зауважимо, що робота не націлена на отримання числових значень параметрів моделей LSER з мінімально можливою невизначеністю, що потребує значно більшої кількості тестових сполук. Мета роботи полягає, по-перше, в з'ясуванні можливостей LSER для моделювання утримування сполук різного зарядного типу та досить складної будови, і, по-друге, у встановленні закономірностей зміни властивостей систем МРХ при зміні концентрацій ПАР та органічного модифікатору в мицелярній рухомій фазі.

Експериментальна та розрахункова частина

Апаратура та умови хроматографування

Експериментальні умови детально описано в роботі [23], тому нижче наведено лише найбільш важливі параметри. Розділення проводили на колонці Hypersil ODS (200×4.6 мм, 5 мкм). Швидкість рухомої фази складала 1 мл·хв⁻¹, температура колонки 40 °С. Для моделювання використано дані про утримування, отримані для мицелярних рухомих фаз з концентрацією ДСН від 0.025 М до 0.250 М, та об'ємною часткою органічного модифікатору, 1-пентанолу, від 0.50 до 3.00 % при рН 6.

Програми та бази даних

Розрахунки проводили за допомогою Microsoft Excel (2002, Microsoft Corporation, <http://office.microsoft.com>) та Statistica 6.0, data analysis software system (2004, <http://www.statsoft.com>). Для розрахунку значень pK_a та логарифмів констант та коефіцієнтів розподілу в системі 1-октанол-вода використовували програми ACD/pKa та ACD/Log P 4.03 (Advanced Chemistry Development, <http://www.acdlabs.com>).

Результати та обговорення

Тестові сполуки та їх дескриптори

На рис. 1 наведено структурні формули β -блокаторів (ацебутолол, надолол, атенолол, окспренолол, пропранолол, тімолол) та бензодіазепінів (нітразепам, діазепам, лоразепам), дані про утримування яких використано в цій роботі. Відповідно до значень показників констант дисоціації тестових сполук (Табл. 1) за умов хроматографічного розділення бензодіазепіни знаходились у нейтральній формі, а β -блокатори — в катіонній формі з протонованим атомом Нітрогену.

Таблиця 1. Показники констант іонізації та логарифмів констант та коефіцієнтів розподілу в системі 1-октанол-вода бензодіазепінів та β -блокаторів

Сполука	pK_a	$\lg K_{ow}^*$	$\lg D_{ow}$ (pH 1)*	$\lg D_{ow}$ (pH 7)*	$\lg D_{ow}$ (pH 13)*
Атенолол	9.32±0.05 [28]	0.1±0.3	-3.01	-2.39	0.04
Надолол	9.51±0.05 [28]	1.3±0.3	-1.81	-1.18	1.18
Ацебутолол	9.24 [26]	2.6±0.3	-0.51	0.15	2.49
Тімолол	5.95±0.06 [29] 9.38±0.13 [26]	-0.2±0.5	-4.14	-2.37	-0.31
Окспренолол	9.45±0.01 [26]	2.06 [31]	-0.81	-0.17	2.23
Пропранолол	9.42±0.05 [29]	3.18 [31]	$3.5 \cdot 10^{-3}$	0.63	3.04
Нітразепам	2.98±0.01 [28] 12.2±0.4*	2.8±0.6	0.70	2.84	1.93
Лоразепам	1.3 [26] 11.5 [26]	2.9±0.6	2.33	2.48	0.77
Діазепам	3.58±0.06 [30]	2.86 [31]	0.64	2.96	2.96

* розраховані значення

За значенням гідрофобності, що вимірюється логарифмом константи розподілу в системі 1-октанол-вода ($\lg K_{ow}$), тестові сполуки складають широкий діапазон: наявні як гідрофільні, на-

приклад, тімолол, так і досить гідрофобні сполуки, наприклад, пропранолол (Табл. 1). Депротонування атому Нітрогену в молекулах β -блокаторів, відповідає за збільшення їх константи розподілу при збільшенні pH за рахунок утворення електронейтральної молекули. Максимальний вихід нейтральних форм нітразепаму та лоразепаму відповідає діапазону pH між значеннями pK_{a1} та pK_{a2} , тому коефіцієнт їх розподілу в системі 1-октанол-вода (D_{ow}) зменшується як у сильноокислому, так і лужному середовищі. Значення $\lg D_{ow}$ діазепаму в лужному середовищі не зменшується через наявність метильного замісника у першого атому Нітрогену (Рис. 1).

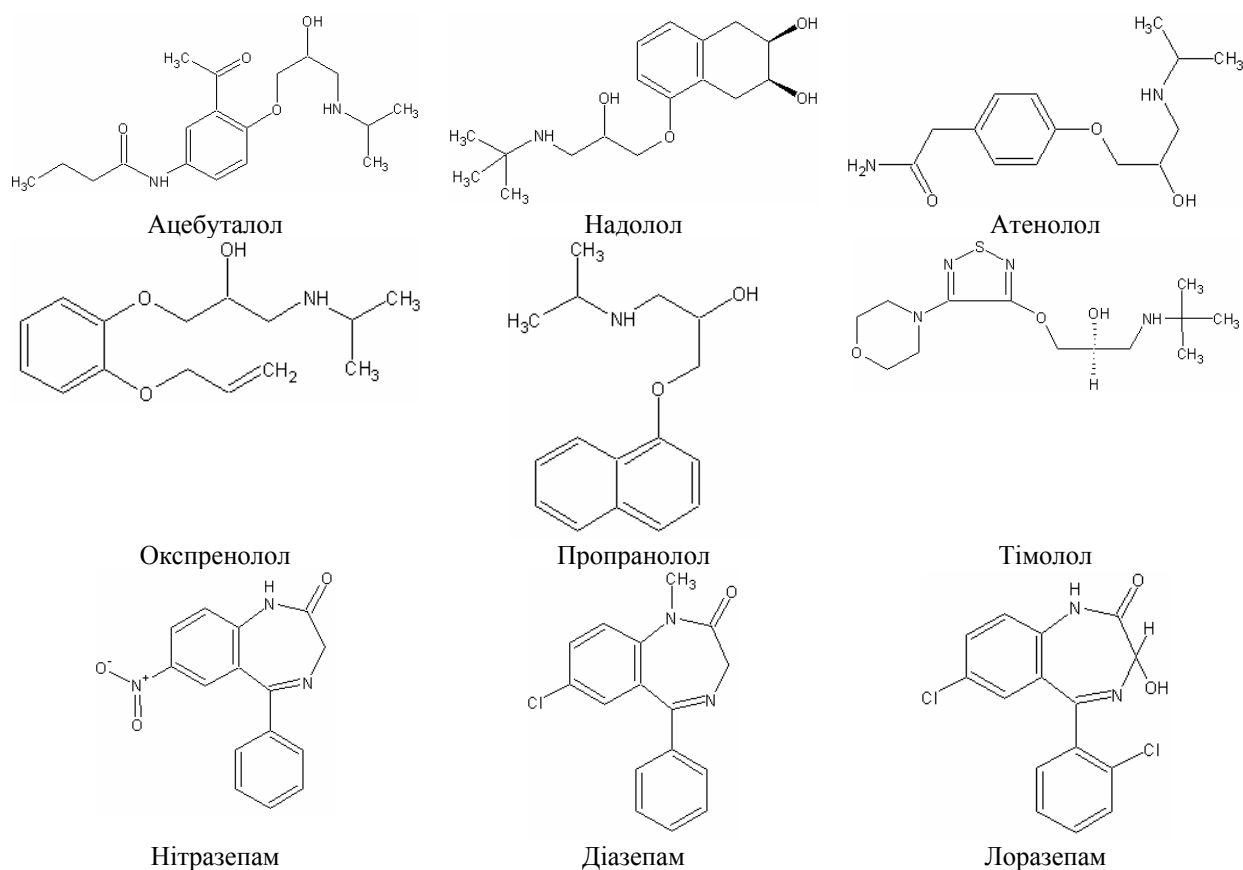


Рис. 1. Структурні формули тестових сполук

Дескриптори моделі LSER тестових сполук та їх інтерпретація

Для вірної хімічної інтерпретації отриманих коефіцієнтів моделі LSER слід звернути увагу на зміст дескрипторів моделі. Відповідно до моделі LSER, процес переносу молекули до розчинника можна розділити на три етапи: (i) утворення порожнини у розчиннику; (ii) перенос молекули у порожнину; (iii) активація міжмолекулярних взаємодій [5].

За утворення порожнини у розчиннику відповідає об'єм МакГована, V , що розраховується за даними про кількість зв'язків у молекулі та їх об'єм [32]. Кислотність донора водневого зв'язку, A , та основність акцептора водневого зв'язку, B , а також біполярність/поляризованість, E , та надлишок молярної рефракції, S , відповідають за міжмолекулярні взаємодії молекула-розчинник. Історично ці дескриптори пов'язані з сольватохромними параметрами кислотності, α , основності, β , [33, 34] та полярності, π^* , розчинників [35]. Останній згодом було модифіковано для врахування різної поляризованості нехлорвмісних та хлорвмісних аліфатичних розчинників та ароматичних розчинників [36]. Сьогодні кількісні значення A та B розраховують на основі значень логарифмів констант хімічної рівноваги між донором або акцептором зі «стандартною» кислотою або основою у тетрахлорметані [37, 38]. Параметр полярності розчинників, π^* , став основою для визначення параметру біполярності/поляризованості, S , індивідуальних молекул, а для врахування поляризованості різних класів молекул застосовують надлишок молярної рефракції, E , у порівнянні з алканом з аналогічним молярним об'ємом :

$$E = MR - 2.83195V + 0.52553 \quad (2)$$

де MR_x – молярна рефракція молекули, V – об'єм МакГована.

Оскільки параметр E – «надлишковий», його хімічна інтерпретація найбільш складна.

Таким чином, параметр V відповідає за енергетично не вигідний процес, а інші – за енергетично вигідні процеси утворення міжмолекулярних взаємодій: A та B характеризують утворення водневого зв'язку, а E та S – ван-дер-Ваальсові взаємодії (дисперсійні, диполь-дипольні, диполь-індукований диполь).

При застосуванні моделі LSER до даних про перенос молекули з однієї фази до іншої або про утримування в рідинній хроматографії, коефіцієнти рівн. (1) відповідають за різницю у властивостях двох фаз, наприклад, рухомої та стаціонарної в рідинній хроматографії. Крім того, необхідно враховувати, що коефіцієнти a та b рівн. (1) характеризують різницю у основності та кислотності двох фаз, відповідно, тобто є комплементарними до параметрів A та B . Знаки коефіцієнтів вказують на те, яка з двох фаз має більшу схильність до кожного типу взаємодій.

В табл. 2 наведено знайдені в літературі та розраховані дескриптори тестових сполук. Для того, щоб уникнути розбіжностей у позначеннях дескрипторів в цій роботі та опублікованих раніше роботах, в дужках наведено символи, які використовували для позначення дескрипторів у 90-х роках минулого століття (Табл. 2). Значення об'єму МакГована розраховували з використанням об'ємів зв'язків, наведених в роботі [39]. На жаль, у цитованій літературі відсутній детальний опис отримання інших дескрипторів, тому не вдалось встановити, відносяться вони до нейтральних чи заряджених форм β -блокаторів, були розраховані чи знайдені експериментально.

Таблиця 2. Молекулярні дескриптори тестових сполук

	$E(R^2)$	$S(\pi_2^H)$	$A(\sum \alpha_x^H)$	$B(\sum \beta_x^H)$	$V(V_x)$	Ref.
Атенолол	1.45	1.89	0.55	1.75	2.18	[40]
Надолол	1.68	1.56	0.83	1.90	2.49	[40]
Ацебутолол	1.60	2.42	0.90	2.10	2.76	[40]
Тімолол	1.47	1.85	0.17	1.73	2.38	[40]
Оксспренолол	1.31	1.49	0.17	1.62	2.22	[40]
Пропранолол	1.49	1.43	0.44	1.31	2.15	[40]
Нітразепам	2.30	1.53	0.33	1.43	1.98	[41]*
Лоразепам	2.37	1.83	0.64	1.29	2.11	[41]**
Діазепам	2.08	1.55	0	1.28	2.07	[41]***

* цитується за I. Matheson, P.K. Lunde, J.E. Bredesen, Br. J. Clin. Pharmacol. 30 (1990) 787–793.

** цитується за R.J. Sommerfield, M.S. Nielsen, Br. J. Anaesth. 57 (1985) 1042–1043.

*** цитується за H.C. Atkinson, E.J. Begg, Clin. Pharmacokinet. 18 (1990) 151–167.

Незважаючи на невелику кількість тестових сполук, виявилось, що їх властивості досить сильно різняться, що підтверджується невеликими значеннями коефіцієнтів попарної кореляції між дескрипторами (Табл. 3). Статистично значущі лише коефіцієнти кореляції між параметрами S та V , а також між параметрами B та V . В першому випадку кореляція досить зрозуміла — поляризованість молекули збільшується при збільшенні її об'єму. В другому вона, скоріше за все, носить випадковий характер. Оскільки корелюють між собою параметри характеризують різні за природою властивості молекули, для моделювання даних MPX використали повну модель LSER.

Таблиця 3. Значення коефіцієнтів кореляції між дескрипторами досліджених сполук

	E	S	A	B	V
E	1.0				
S	-0.09	1.0			
A	-0.02	0.55	1.0		
B	-0.54	0.65	0.58	1.0	
V	-0.46	0.70	0.62	0.89	1.0

Вплив вмісту 1-пентанолу на властивості міцелярної хроматографічної системи

Дані про утримування тестових сполук за використання 10 міцелярних рухомих фаз з постійною концентрацією ДСН 0.05 М та вмістом 1-пентанолу від 0.50 % до 3.00 % (за об'ємом) було застосовано для побудови залежності логарифму фактору утримування від параметрів LSER тестових сполук. Нижче наведено модель для рухомої фази 0.05 М ДСН, 0.50 % 1-пентанолу:

$$\log k = 1.31 - 0.50E - 0.18S - 0.21A - 1.33B + 1.40V \quad (3)$$

Моделі LSER дозволили досить задовільно описати утримування усіх тестових сполук. Значення квадратів коефіцієнтів кореляції між передбаченими та експериментальними значеннями логарифмів фактору утримування не були нижчими за 0.82 (Табл. 3). Цікаво, що знаки коефіцієнтів a , b , v отриманих моделей узгоджуються з результатами роботи [27]. Коефіцієнти s та e автори роботи [27] визнали незначущими для моделювання утримування ряду фармацевтичних сполук.

Аналіз знаків коефіцієнтів моделі (3) вказує на те, що у збільшення утримування в МРХ найбільший внесок вносить різниця у здатності рухомої та стаціонарної фази до утворення порожнин. Від'ємні значення коефіцієнтів e , s , a , b вказують на менше утримування полярних сполук, що здатні до утворення водневих зв'язків. Такі висновки добре узгоджуються з хімічною інтуїцією та відомими загальними закономірностями утримування в МРХ.

В табл. 4 наведено відносне змінювання коефіцієнтів моделі LSER у відсотках відносно значень коефіцієнтів моделі (3) при збільшенні вмісту 1-пентанолу у рухомій фазі.

Таблиця 4. Відносна зміна коефіцієнтів моделі LSER та коефіцієнти кореляції між розрахованими та експериментально визначеними факторами утримування

c(SDS), М	w % (PtOH)	Δe , %	Δs , %	Δa , %	Δb , %	Δv , %	$\Delta const$, %	R^2
0.05	0.50	0	0	0	0	0	0	0.83
	0.75	4	-7	10	-2	-2	-1	0.82
	1.00	0	0	18	-1	-3	-5	0.82
	1.25	-6	11	18	0	-3	-7	0.82
	1.50	-7	11	19	0	-1	-14	0.83
	1.75	-8	16	23	0	-1	-20	0.83
	2.00	-10	23	25	1	0	-26	0.83
	2.25	-11	26	26	3	1	-32	0.83
	2.50	-12	29	27	4	1	-37	0.84
	3.00	-13	39	33	5	2	-48	0.83

Зі збільшенням вмісту органічного модифікатору 1-пентанолу спостерігається значне зниження вільного члену моделі LSER, коефіцієнт e також зменшується. Коефіцієнти s та a збільшуються, а коефіцієнти b та v практично не змінюються. При цьому найбільший ефект спостерігається для вільного члену (48 %). Враховуючи більше абсолютне значення $const$, порівняно з іншими коефіцієнтами, можна стверджувати, що саме зменшення вільного члену моделі LSER відповідає за зменшення утримування при збільшенні вмісту органічного модифікатору.

Відповідно до логіки побудови моделі LSER, вільний член при описі хроматографічних даних має характеризувати утримування речовини, для якої усі параметри моделі LSER дорівнюють нулю. Однак величину $const$ не можна розглядати лише як характеристику утримування речовини, яка не утримується стаціонарною фазою, або, відповідно до хроматографічної термінології, речовини, за якою визначають мертвий об'єм колонки та мертвий час утримування. Простий розрахунок показує, що значення фактору утримування для речовини, усі параметри якої дорівнюють нулю, відповідає приблизно 20. Оскільки речовина, яка не виявляє здатності до міжмолекулярних взаємодій та має нульовий об'єм МакГована, елюється пізніше, ніж спо-

луки, за якими визначають мертвий об'єм колонки, тлумачення фізико-хімічного змісту вільного члену моделі LSER дуже ускладнюється.

До вільного члену моделі LSER у випадку хроматографічних розділень входять (і) схильність до міжмолекулярних взаємодій молекул, які задають нижню границю параметру моделі LSER; (ii) фазове відношення об'єму стаціонарної фази до об'єму рухомої фази. Крім того, очевидне наступне протиріччя: сполука, що не здатна до міжмолекулярних взаємодій, не повинна заходитись ні в рухомій ні в стаціонарній фазі. Її елюювання можливо пояснити, лише врахувавши здатність до ван-дер-Ваальсових взаємодій сполуки з нульовим значенням S , а також різницею у об'ємах рухомої та стаціонарної фази. Розглянемо зміни у структурі рухомої та стаціонарної фази MPX при збільшенні кількості модифікатора у рухомій фазі. Молекули модифікатора вбудовуються в стаціонарну фазу, частково замінюючи адсорбовані мономери ПАР, та вбудовуються в міцели ПАР рухомої фази, зменшуючи густину заряду її поверхні та збільшуючи об'єм міцел. Цей процес, відповідно до зміни $const$, приводить до зменшення відношення об'єму стаціонарної фази до об'єму рухомої фази при збільшенні вмісту органічного модифікатора. На жаль, на сьогодні відсутні експериментальні дані, щодо зміни об'єму стаціонарної фази при її динамічному модифікуванні компонентами рухомої фази.

Вплив концентрації ДСН на властивості міцелярної хроматографічної системи

Для визначення впливу концентрації ДСН на властивості міцелярної хроматографічної системи використано дані про утримування тестових сполук для 5 рухомих фаз, наведених в табл. 4.

Таблиця 4. Відносна зміна коефіцієнтів моделі LSER та коефіцієнти кореляції між розрахованими та експериментально визначеними факторами утримування

$c(\text{SDS}), \text{M}$	$w \%$ (PtOH)	$\Delta e, \%$	$\Delta s, \%$	$\Delta a, \%$	$\Delta b, \%$	$\Delta v, \%$	$\Delta const, \%$	R^2
0.05	1.00	0	0	0	0	0	0	0.82
0.10		2	-4	-22	-1	4	-26	0.81
0.15		0	-4	-44	-1	8	-44	0.80
0.20		-1	-7	-58	-2	11	-58	0.80
0.25		-4	-11	-76	-3	15	-67	0.79

При збільшенні концентрації ДСН, як і у випадку збільшення вмісту органічного модифікатора в рухомій фазі, спостерігається значне зменшення вільного члену рівняння LSER. Крім $const$, зменшуються також s , a , b , що говорить про збільшення різниці у полярності стаціонарної та рухомої фази. Якщо прийняти, що властивості стаціонарної фази після динамічної модифікації компонентами міцелярного елюенту змінюються незначно при збільшенні концентрації ДСН у рухомій фазі, що підтверджується результатами інших авторів [7], можна стверджувати, що полярність рухомої фази збільшується за рахунок збільшення концентрації міцел ДСН.

Цікаво, що коефіцієнт v збільшується, що говорить про більшу здатність до утримування більш гідрофобних сполук. Однак це збільшення не впливає на загальне зменшення утримування при збільшенні концентрації ПАР у міцелярному елюенті. Таке зростання коефіцієнту v при зменшенні усіх інших коефіцієнтів, можливо, відбиває факт деякого нівелювання утримування гідрофільних та гідрофобних аналітів в умовах MPX.

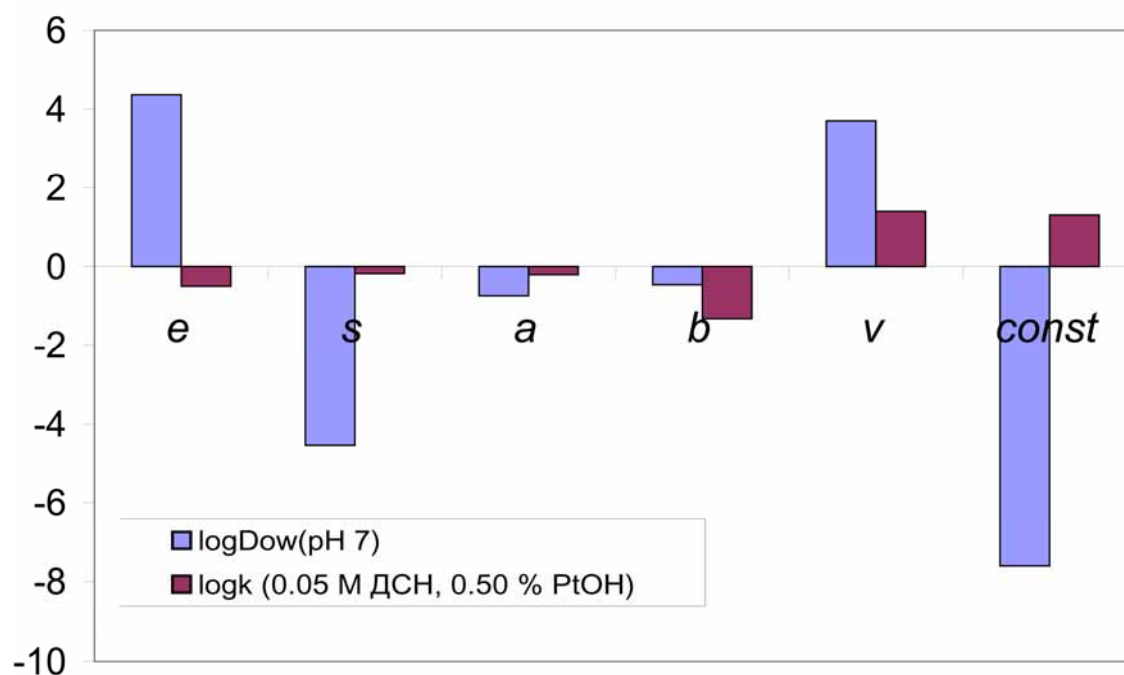
Порівняння властивостей міцелярних хроматографічних систем на основі ДСН та 1-пентанолу з властивостями двофазної системи 1-октанол-вода

Для порівняння властивостей міцелярних хроматографічних систем із властивостями двофазної системи 1-октанол-вода, яку зазвичай використовують для оцінки гідрофобності речовин та можливості транспорту молекул крізь біомембрани, ми отримали залежність логарифмів констант розподілу в системі 1-октанол-вода від параметрів LSER тестових сполук (рівн. (1)), де $SP - \lg K_{ow}$), однак якість опису даних виявилась незадовільною. Тому ми протестували також залежності логарифмів коефіцієнтів розподілу тестових сполук при фіксованих значеннях рН від параметрів LSER (рівн. (1), де $SP - \lg D_{ow}$). Виявилось, що задовільна кореляція спостерігається між $\lg D_{ow}$ при рН 7 та параметрами моделі LSER (Табл. 5)

Таблиця 4. Значення квадрату коефіцієнту кореляції моделей LSER для опису розподілу бензодіазепінів та β -блокаторів в системі 1-октанол-вода.

Залежна змінна	R^2
$\lg K_{ow}$	0.56
$\lg D_{ow}(\text{pH } 1)$	0.74
$\lg D_{ow}(\text{pH } 7)$	0.79
$\lg D_{ow}(\text{pH } 13)$	0.29

На рис. 2 наведено гістограму значень коефіцієнтів моделей LSER для міцелярних хроматографічних систем та двофазної системи 1-октанол-вода. Знаки коефіцієнтів моделі LSER для опису коефіцієнту розподілу при pH 7 узгоджуються з моделями, отриманими для значно більших наборів тестових сполук [5].

**Рис. 2.** Коефіцієнти моделей LSER для міцелярної хроматографічної системи з рухомою фазою 0.05 М ДСН та 0.50 % 1-пентанолу та двофазної системи 1-октанол-вода.

На основі гістограми (Рис. 2) можна стверджувати, що стаціонарна та рухома фази в міцелярній рідинній хроматографії значно менше розрізняються за властивостями, ніж 1-октанол і вода. Цей факт добре узгоджується з уявленнями про утворення на поверхні прищепленого сорбенту C18 адміцел або геміміцел ПАР, близьких за властивостями до міцел у рухомій фазі.

Висновки

Лінійні залежності енергій сольватації (LSER) придатні для моделювання утримування в МРХ невеликих наборів складних сполук, що відносяться до різних класів та мають різний заряд. Однак якість опису експериментальних даних недостатня для використання моделей LSER в процедурах оптимізації розділення в МРХ. Значний внесок у зменшення утримування сполук при збільшенні вмісту ДСН та 1-пентанолу у рухомій фазі вносить зменшення вільного члену моделі LSER до якого входить відношення об'єму стаціонарної фази до об'єму рухомої фази. Збільшення концентрації ДСН у рухомій фазі приводить до збільшення її полярності та здатності виступати акцептором водневого зв'язку. З порівняння коефіцієнтів моделей LSER для міцелярної хроматографічної системи та для коефіцієнту розподілу в системі 1-октанол-вода витікає, що властивості модифікованої стаціонарної та міцелярної рухомої фаз в МРХ значно менше розрізняються, ніж властивості 1-октанолу та води в двофазній системі.

Література

1. Kaliszan R. QSRR: Quantitative Structure-(Chromatographic) Retention Relationships / Roman Kaliszan // *Chem. Rev.* – 2007. – Vol. 107. – P. 3212-3246.
2. Heberger K. Quantitative structure-(chromatographic) retention relationships: QSRRs // Karoly Heberger // *J. Chromatogr. A* – 2007. – Vol. 1158. – P. 273-305.
3. Бойченко О.П. Залежності утримання-гідрофобність для конденсованих ароматичних вуглеводнів та естерів п-гідроксибензойної кислоти за даними міцелярної рідинної хроматографії // О.П. Бойченко, Л.П. Логінова, А.Ю. Куліков, А.Л. Івашенко, М.М. Галат // *Ukr. Bioorg. Acta* – 2007. – Т. 5, № 2. – С. 3-16.
4. Abraham M.H. Determination of sets of solute descriptors from chromatographic measurements / Michael H. Abraham, Adam Ibrahim, Andreas M. Zissimos // *J. Am. Chem. Soc.* – 1977. – Vol. 99. – P. 6027-6038.
5. Vitha M. The chemical interpretation and practice of linear solvation energy relationships in chromatography / Mark Vitha, Peter W. Carr // *J. Chromatogr. A* – 2006. – Vol. 1126 – P. 143-194.
6. Marina M.L. Micellar liquid chromatography in: Encyclopedia of separation science. Level II. Methods and instrumentation / Marina M.L., Garcia M.A. — Elsevier — 2000. — P. 729–737.
7. Berthod A. Micellar Liquid Chromatography / Berthod A., Garcia-Alvarez-Coque M.C. — New York: Marcel Dekker, 2000. — 632 p.
8. Boichenko A.P. Micellar liquid chromatography (Review). Part 1. Fundamentals, retention models and optimization of separation / A.P. Boichenko, L.P. Loginova, A.U. Kulikov // *Методы и объекты химического анализа* — 2007. — Т. 2, № 2 — С. 92-116.
9. Loginova L.P. Micellar liquid chromatography retention model based on mass-action concept of micelle formation / Lidia P. Loginova, Larisa V. Samokhina, Alexander P. Boichenko and Artem U. Kulikov // *J. Chromatogr., A* – 2006. – Vol. 1104, No. 1-2. – P. 190-197.
10. Cuenca-Benito M. Quantitative retention-structure and retention-activity relationships of barbiturates by micellar liquid chromatography / M. Cuenca-Benito, S. Sagrado, R. M. Villanueva-Camañas and M. J. Medina-Hernández // *J. Chromatogr., A* – 1998. – Vol. 814, No. 1-2. – P. 121-132.
11. Escuder-Gilabert L. Development of predictive retention-activity relationship models of non-steroidal anti-inflammatory drugs by micellar liquid chromatography: comparison with immobilized artificial membrane columns / L. Escuder-Gilabert, S. Sagrado, R. M. Villanueva-Camañas and M. J. Medina-Hernández // *J. Chromatogr. B* – 2000. – Vol. 740, No. 1. – P. 59-70.
12. Molero-Monfort M. Retention-activity relationship studies of benzodiazepines by micellar liquid chromatography / M. Molero-Monfort, S. Sagrado, R. M. Villanueva-Camañas, M. J. Medina-Hernández // *Biomed. Chromatogr.* – 1998. – Vol. 13, No. 6. – P. 394-400.
13. Quiñones-Torrelo C. An LD50 model for predicting psychotropic drug toxicity using biopartitioning micellar chromatography / C. Quiñones-Torrelo, S. Sagrado-Vives, R. M. Villanueva-Camañas, M. J. Medina-Hernández // *Biomed. Chromatogr.* – 2001. – Vol. 15, No. 1. – P. 31-40.
14. Escuder-Gilabert L. Biopartitioning micellar chromatography to predict ecotoxicity / L. Escuder-Gilabert, Y. Martín-Biosca, S. Sagrado, R. M. Villanueva-Camañas and M. J. Medina-Hernández // *Anal. Chim. Acta* – 2001. – Vol. 448, No. 1-2. – P. 173-185.
15. Detroyer A. Quantitative structure-retention and retention-activity relationships of β -blocking agents by micellar liquid chromatography / A. Detroyer, Y. Vander Heyden, S. Carda-Broch, M. C. García-Alvarez-Coque and D. L. Massart // *J. Chromatogr., A* – 2001. – Vol. 912, No. 1. – P. 211-221.
16. Rukhadze M. D. Influence of nonionic surfactants on the chromatographic behaviour of proteins in hydrophobic interaction chromatography / Marina D. Rukhadze, Maya V. Sebiskveradze, Teona G. Makharadze, Nino Sh. Sidamonidze // *Biomed. Chromatogr.* – 2003. – Vol. 17, No. 8. – P. 538-542.

17. Quiñones-Torrelo C. Role of hydrophobicity on the monoamine receptor binding affinities of central nervous system drugs: a quantitative retention–activity relationships analysis using biopartitioning micellar chromatography / C. Quiñones-Torrelo, S. Sagrado, R. M. Villanueva-Camañas and M. J. Medina-Hernández // *J. Chromatogr., B* – 2004. – Vol. 801, No. 2. – P. 185-198.
18. Escuder-Gilabert L. Quantitative structure-retention relationships for ionic and non-ionic compounds in biopartitioning micellar chromatography / L. Escuder-Gilabert, S. Sagrado, R. M. Villanueva-Camañas, M. J. Medina-Hernández // *Biomed. Chromatogr.* – 2005. – Vol. 19, No. 2. – P. 155-168.
19. Rukhadze M.D. Investigation of artificial biomembrane systems in biopartitioning micellar chromatography by method of mathematical design / Marina D. Rukhadze, George S. Bezarashvili, Maya G. Kutkhashvili, Kethevan I. Sigua // *Biomed. Chromatogr.* – 2005. – Vol. 19, No. 2. – P. 169-177.
20. Torres-Cartas S. Biopartitioning micellar chromatography to predict mutagenicity of aromatic amines / S. Torres-Cartas, Y. Martín-Biosca, R.M. Villanueva-Camañas, S. Sagrado and M.J. Medina-Hernández // *Eur. J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 42, No. 11-12. – P. 1396-1402.
21. Bermúdez-Saldaña J.M. Biopartitioning micellar chromatography: An alternative high-throughput method for assessing the ecotoxicity of anilines and phenols / J.M. Bermúdez-Saldaña, L. Escuder-Gilabert, M.J. Medina-Hernández, R.M. Villanueva-Camañas and S. Sagrado // *J. Chromatogr. B* – 2007. – Vol. 852, No. 1-2. – P. 353-361.
22. Bailey D. J. Linear solvation energy relationships of mixed micelles of sodium dodecyl sulfate and decanol: towards a better model of octanol/water partitioning / David J. Bailey, John G. Dorsey // *J. Chromatogr., A* – 2001. – Vol. 919, No. 1. – P. 181-194.
23. Loginova L.P. Modification of the Murakami Retention Model in Reversed Phase High-Performance Liquid Chromatography for Micellar Liquid Chromatographic Separations / Loginova L.P., Boichenko A.P., Kulikov A.Yu. // *Rus. J. Phys. Chem.* — 2008. — Vol. 82, No. 9. — P. 1470-1474.
24. García M. A. Study of retention in micellar liquid chromatography on a C8 column by the use of linear solvation energy relationships / M. A. García, M. F. Vitha, J. Sandquist, K. Mulville and M. L. Marina // *J. Chromatogr., A* – 2001. – Vol. 918, No. 1. – P. 1-11.
25. Torres-Lapasió J. R. Prediction of the retention in reversed-phase liquid chromatography using solute–mobile phase–stationary phase polarity parameters / J. R. Torres-Lapasió, M. C. García-Alvarez-Coque, M. Rosés and E. Bosch // *J. Chromatogr., A* – 2002. – Vol. 955, No. 1. – P. 19-34.
26. Ruiz-Angel M.J. Effect of ionization and the nature of the mobile phase in quantitative structure-retention relationship studies / M.J. Ruiz-Angel, S. Carda-Broch, M.C. García-Alvarez-Coque and A. Berthod // *J. Chromatogr., A* – 2005. – Vol. 1063, No. 1-2. – P. 25-34.
27. Gil-Agustí M. Solute–solvent interactions in micellar liquid chromatography: Characterization of hybrid micellar systems of sodium dodecyl sulfate–pentanol / Mayte Gil-Agustí, Josep Esteve-Romero and Michael H. Abraham // *J. Chromatogr., A* – 2006 – Vol. 1117, No. 1. – P. 47-55.
28. Castro B.D. Acid/base properties of β -blockers and benzodiazepines in sodium dodecyl sulfate micelles. A spectrophotometric and potentiometric study / Baltazar De Castro, Paula Gameiro, Carla Guimarães, José L. F. C. Lima, Salette Reis // *J. Pharm. Sci.* – 1998. – Vol. 87, No. 3. – P. 356-359.
29. Laxer M. Intramolecular hydrogen-bonding in beta adrenergic blocking agents / Michele Laxer, A. C. Capomacchia and G. E. Hardee // *Talanta*. – 1981. – Vol. 28, No. 12. – P. 973-976.
30. Castro B.D. Acid–base properties and solubility of pindolol, diazepam and chlordiazepoxide in SDS micelles / Baltazar de Castro, Valentina Domingues, Paula Gameiro, José L. F. C. Lima, Alice Oliveira and Salette Reis // *Int. J. Pharmaceutics*. – 1999. – Vol. 187, No. 1. – P. 67-75.

31. Hansch C., Leo A.J. Substituent constants for corellation analysis in chemistry and biology. Wiley: New York, 1979.
32. Abraham M.H. The use of characteristic volumes to measure cavity terms in reversed-phase liquid chromatography / M. H. Abraham¹, J. C. McGowan // *Chromatographia* – 1987. – Vol. 23. – P. 243-246.
33. Taft R.W. The Solvatochromic Comparison Method. 2. The α -Scale of Solvent Hydrogen-Bond Donor (HBD) Acidities / R. W. Taft, Mortimer J. Kamlet // *J. Am. Chem. Soc.* – 1976. – Vol. 98. – P. 2886-2894.
34. Kamlet M.J. The Solvatochromic Comparison Method. I. The β -Scale of Solvent Hydrogen-Bond Acceptor (HBA) Basicities / Mortimer J. Kamlet, R. W. Taft // *J. Am. Chem. Soc.* – 1976. – Vol. 98. – P. 377-383.
35. Kamlet M.J. The Solvatochromic Comparison Method. 6. The π^* Scale of Solvent Polarities / Mortimer J. Kamlet, Jose Luis Abboud, R. W. Taft // *J. Am. Chem. Soc.* – 1977. – Vol. 99. – P. 6027-6038.
36. Taft R.W. Linear Solvation Energy Relationships. 12. The $d\delta$ Term in the Solvatochromic Equations / R. W. Taft, Jose Luis Abboud, Mortimer J. Kamlet // *J. Am. Chem. Soc.* – 1981. – Vol. 103. – P. 1080-1086.
37. Abraham M.H. Hydrogen-bonding. Part 5. A thermodynamically-based scale of solutehydrogen-bond acidity / Michael R. Abraham, Philip P. Duce, Priscilla L. Grellier, David V. Prior, Jeffrey J. Morris, Peter J. Taylor // *Tetrahedron Letters* – 1988. – Vol. 29. – P. 1587-1590.
38. Abraham M.H. Hydrogen-bonding. Part 6. A thermodynamically-based scale of solute hydrogen-bond basicity / Michael H. Abraham, Priscilla L. Greillier and David V. Prior, Jeffrey J. Morris, Peter J. Taylor, Christian Laurence, Michel Berthelot // *Tetrahedron Letters* – 1989. – Vol. 30. – P. 2571-2574.
39. Hickey J.P. Linear Solvation Energy Relationships: “Rules of Thumb” for Estimation of Variable Values / James P. Hickey, Dora R. Passino-Reader // *Environ. Sci. Technol.* – 1991. – Vol. 25. – P. 1753-1760.
40. Torres-Lapasio J.R. Micellar versus hydro-organic reversed-phase liquid chromatography: A solvation parameter-based perspective / J.R. Torres-Lapasio, M.J. Ruiz-Angel, M.C. Garcia-Alvarez-Coque, M.H. Abraham // *J. Chromatogr. A* – 2008. – Vol. 1182 – P. 176-196.
41. Abraham M.H. Prediction of milk/plasma concentration ratios of drugs and environmental pollutants / Michael H. Abraham, Javier Gil-Lostes, Mohammad Fatemi // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44 – P. 2452-2458.

Поступила в редакцию 17 марта 2010 г.

А. П. Бойченко, А. Ю. Сидоренко, В. В. Марков, Л. П. Логінова. Линейные зависимости энергий сольватации (LSER) для количественной характеристики и сравнения мицеллярных хроматографических систем.

Линейные зависимости энергий сольватации (LSER) использованы для моделирования удерживания ряда бензодиазепинов и β -блокаторов по данным мицеллярной жидко стной хроматографии. Модели LSER построены для хроматографических систем с 15 различными подвижными фазами, которые содержали додецилсульфат натрия (ДСН) с концентрацией от 0.025 М до 0.250 М и 1-пентанол с объемной долей от 0.50 до 3.00 %. Выявлены изменения в свойствах стационарной и подвижной фазы при увеличении концентрации ДСН и 1-пентанола. Мицеллярные хроматографические системы сравнили с двухфазной системой 1-октанол-вода.

Ключевые слова: Линейные зависимости энергий сольватации, мицеллярная жидкостная хроматография, додецилсульфат натрия, 1-пентанол, бензодиазепины, β -блокаторы.

A. P. Boichenko, A. Yu. Sydorenko, V. V. Markov, L. P. Loginova. Linear solvation energy relationships (LSER) for quantitative characteristics and comparison of micellar chromatographic systems.

Linear solvation energy relationships (LSER) have been used for modeling the retention of a series of benzodiazepines and β -blockers by using micellar liquid chromatography data. LSER have been constructed for chromatographic systems with 15 different mobile phases contained sodium dodecylsulfate (SDS) with concentration from 0.025 M to 0.250 M and 1-pentanol with volume fraction from 0.50 to 3.00 %. The changes in properties of mobile and stationary phases with the increase of SDS and 1-pentanol in the mobile phase have been observed. Micellar chromatographic systems have been compared with the two-phase system 1-octanol-water.

Key words: Linear solvation energy relationships, micellar liquid chromatography, sodium dodecylsulfate, 1-pentanol, benzodiazepines, β -blockers.

Kharkov University Bulletin. 2010. № 895. Chemical Series. Issue 18(41).